

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTU LECZNICZEGO,
GATUNKI ZWIERZĄT, DROGA PODANIA I PODMIOT ODPOWIEDZIALNY
POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH
CZŁONKOWSKICH**

Państwo członkowskie	Wnioskodawca lub podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Częstość i droga podania	Zalecana dawka
Holandia, Belgia, Niemcy, Francja, Włochy, Hiszpania i Wielka Brytania	ACE Pharmaceuticals BV Schepenveld 41 3891 ZK Zeewolde Holandia + 31 36 522 7201 + 31 36 522 9096 fs@ace-pharm.nl	Enurace 50	Tabletki	50 mg	Samice psów	Tylko do podawania doustnego; podawać z pokarmem	Dawka początkowa wynosi 2 mg chlorowodoru efedryny na kg masy ciała na dobę, w razie potrzeby w dwóch doustnych dawkach podzielonych.

ANEKS II
WNIOSKI NAUKOWE

WNIOSKI NAUKOWE

1. Wstęp i kontekst

Preparat Enurace 50 został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w Holandii w dniu 15 września 2000 r. Procedura wzajemnego uznania została wszczęta dnia 29 czerwca 2006 r., w której Holandia wystąpiła jako Referencyjne Państwo Członkowskie, a Belgia, Niemcy, Hiszpania, Francja, Włochy i Wielka Brytania jako Zainteresowane Państwa Członkowskie. Wniosek został złożony zgodnie z art. 12 ust. 3 dyrektywy 2001/82/WE jako wniosek niezależny.

W 90. dniu procedury wzajemnego uznania, dnia 27 września 2006 r., Francja i Włochy nie zgodziły się na przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, gdyż uznały one, że produkt stanowi potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia zwierząt. Sprawa została skierowana do Grupy Koordynacyjnej ds. Wzajemnego Uznania i Procedur Zdecentralizowanych, CMD(v) w celu przeprowadzenia 60-dniowego postępowania zgodnie z art. 33 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE w aktualnie obowiązującej wersji. Procedura została zakończona w dniu 28 listopada 2006 r. CMD(v) nie była w stanie osiągnąć porozumienia do 60. dnia postępowania w związku z podtrzymywaniem swoich zastrzeżeń przez Francję i Włochy. W związku z tym sprawę skierowano do CVMP.

Francja uznała, że wyniki analizy stosunku ryzyka do korzyści są niekorzystne dla zwierząt po rozpatrzeniu działań niepożądanych (występującego w bardzo rzadkich przypadkach migotania przedsionków i tachykardii) w odniesieniu do potencjalnych korzyści związanych ze skutecznym leczeniem nietrzymania moczu.

Włochy byłyby w stanie zaakceptować wniosek po zmianie sformułowania w ChPL.

Podczas spotkania, które odbyło się w grudniu 2006 r., CVMP wszczął procedurę arbitrażu dla preparatu Enurace 50 na podstawie art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE ze zmianami. Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wszystkie dane uzupełniające (dokumentację przedkliniczną i kliniczną, w tym raporty ekspertów oraz wyniki przeprowadzonych badań skuteczności i tolerancji) w celu potwierdzenia pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka dla leczonego zwierzęcia.

2. Dyskusja

Z powodu bardzo ograniczonych opcji leczenia, wysokiego ryzyka eutanazji w razie niepowodzenia leczenia lub jego nieopłacalności, ewentualną drugą opcję stanowi efedryna – preparat Propalin zamiast Enurace i odwrotnie, biorąc pod uwagę fakt, iż leczenie sympatykomimetyczne nietrzymania moczu jest o wiele skuteczniejsze niż leczenie hormonalne (alternatywę stanowi leczenie chirurgiczne, takie jak podwieszenie pochwy, umocowanie szwem cewki moczowej i endoskopowe wstrzyknięcie kolagenu w opornych przypadkach). Proponowana dawka 1 - 3 mg chlorowodoru efedryny/kg/dobę, w dwóch doustnych dawkach podzielonych, jest skuteczna i bezpieczna, lecz niektóre zwierzęta mogą wymagać większej dawki, co jest związane z dużą zmiennością indywidualną odpowiedzi na efedrynę. Faktem jest, iż leczenie nie jest skuteczne u wszystkich zwierząt, lecz poziom skuteczności jest taki, że leczenie jest korzystne.

Biorąc pod uwagę korzyści z leczenia oraz stosunkowo niski poziom działań niepożądanych, jak wynika z badań PMS, stosunek ryzyka do korzyści należy uznać za korzystny.

Preparat Enurace został oficjalnie dopuszczony do obrotu w 2000 roku (w Holandii jest on dostępny od 1995 roku). Od 1998 roku prowadzone są badania po wprowadzeniu leku do obrotu, jak również regularnie monitorowane są działania niepożądane w systemie FAQ.

Nie ma wątpliwości, że leczenie psów preparatem Enurace może powodować wystąpienie działań niepożądanych związanych z mechanizmem działania efedryny. Stosowanie przeznaczonych dla ludzi preparatów lub form farmaceutycznych przygotowanych przez aptekę, które zawierają efedrynę, stanowiłoby o wiele bardziej niebezpieczną alternatywę dla leczenia nietrzymania moczu u psów,

jeżeli nie byłby dostępny produkt, na który wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz co do którego od wielu lat udokumentowano skuteczność w RMS.

Dane dostarczone przez wnioskodawcę świadczą o tym, że preparat Enurace 50 jest skutecznym produktem leczniczym do leczenia nietrzymania moczu u suk po usunięciu jajników i macicy.

Z punktu widzenia bezpieczeństwa wydaje się, że produkt nie stanowi istotnego zagrożenia dla młodych i zdrowych zwierząt. Jednak w Europie usunięcie jajników i macicy wykonuje się najczęściej u suk w średnim lub podeszłym wieku. Biorąc pod uwagę fakt, iż nietrzymanie moczu może wystąpić nawet kilka lat po operacji, można podejrzewać, że preparat Enurace byłby stosowany głównie u zwierząt starszych, u których częściej występują choroby układu krążenia, wątroby, nerek i inne choroby. Choć badania tolerancji nie wykazały znaczenia wieku leczonych zwierząt, to jednak było to uwzględniane w badaniach skuteczności oraz w badaniach prowadzonych po dopuszczeniu leku do obrotu. Jeżeli chodzi o zaburzenia dotyczące pracy serca, było to jedno z kryteriów wyłączenia, zatem badania nie wniosły informacji na temat stosowania produktu u zwierząt z takimi chorobami; nie ma jednak dostępnych danych sugerujących, że pacjentów z chorobami serca nie należy leczyć tą substancją. Ewentualne ryzyko związane ze stosowaniem efedryny w tej grupie zwierząt można zredukować, stosując odpowiednie postępowanie.

3. Wnioski i zalecenia

W odpowiedzi na pytania dotyczące toksyczności wnioskodawca argumentuje, że ze względu na działania farmakologiczne efedryny oraz zmienność osobniczą w gęstości receptorów, nie można określić marginesu bezpieczeństwa, a zwiększanie dawek będzie związane z rosnącym nasileniem i częstością występowania dobrze znanych działań niepożądanych. Wniosek ten został zaakceptowany. Choć dane na temat toksyczności u zwierzęcia docelowego mogą być ograniczone, to jednak działania niepożądane związane z leczeniem efedryną są dobrze znane ze stosowania tego leku u ludzi, a wnioskodawca dostarczył pewne informacje z badań prowadzonych po dopuszczeniu leku do obrotu na temat jego zastosowania u psów. Na zalecanym poziomie dawkowania, który – zgodnie z zaleceniem w ChPL należy indywidualnie dostosować – bezpieczeństwo jest zapewnione na zadowalającym poziomie.

W odniesieniu do chorób układu krążenia, należy dokonać zmian w ChPL w punkcie 4.5 dodając następujące zdanie: „przed rozpoczęciem leczenia preparatem Enurace 50 należy wykonać szczegółową ocenę funkcji układu krążenia u psa oraz należy okresowo monitorować tę funkcję podczas leczenia”.

Dane dotyczące skuteczności są związane z szeregiem ograniczeń, a ilość dostępnych danych jest ograniczona. Jednak badanie, w którym preparat Enurace 50 został porównany do preparatu Propaline (ACE129802) jest przekonujące, choć nie przeprowadzono analizy równoważności. Surowe wyniki wskazują na korzystny efekt zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej (87% vs 85,5%), przy czym działanie to może być nieco wyraźniejsze u zwierząt, które nie były wcześniej leczone (93,7% vs 88,9%). Liczby te wydają się bardzo przekonujące w porównaniu z 20% u zwierząt otrzymujących placebo, u których w badaniu ACE129801 nietrzymanie moczu ustąpiło.

CVMP uznał, że stosunek ryzyka do korzyści dla tego produktu jest korzystny.

W ramach działań Grupy Koordynacyjnej przyjęto obowiązującą ostateczną wersję Charakterystyki Produktu Leczniczego, oznakowania i ulotki dla pacjenta, z następującą zmianą:

Punkt 4.5 ChPL i punkt 12 ulotki dla pacjenta:

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Enurace 50 należy starannie zbadać wydolność sercowo-naczyniową psa, a następnie podczas leczenia należy ją okresowo monitorować.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Enurace 50 należy starannie zbadać wydolność sercowo-naczyniową psa, a następnie podczas leczenia należy ją okresowo monitorować.